ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

19

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

ZERBIB Michelle
Née le 16 Décembre 1947, à Alger.

Présentée et soutenue publiquement le

AVORTEMENT TARDIF PAR INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALÉE HYPERTONIQUE : TECHNIQUE ET COMPLICATIONS, A PROPOS D'UN CAS DE RUPTURE UTÉRINE.

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1975

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

ZERBIB Michelle
Née le 16 Décembre 1947, à Alger.

Présentée et soutenue publiquement le

AVORTEMENT TARDIF PAR INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALÉE HYPERTONIQUE : TECHNIQUE ET COMPLICATIONS, A PROPOS D'UN CAS DE RUPTURE UTÉRINE.

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE,

A MA MERE,

Je les remercie de tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude et de mon profond amour filial.

A MA GRAND-MERE,

A MES GRANDS-PARENTS,

A MA SOEUR, A MON FRERE,

A TOUTE MA FAMILLE.

A Monsieur le Professeur François LEPAGE

Professeur de Clinique obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui
exprimer ici notre respectueuse
admiration.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0030

A Monsieur le Docteur Michel TOURNAIRE

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Qui nous a proposé le sujet de ce travail et conseillée durant sa réalisation.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre profonde reconnaissance.

A mes Maîtres du Centre hospitalo-universitaire COCHIN :

Monsieur le Professeur BRICAIRE

Monsieur le Professeur MAURER

Monsieur le Professeur GODEAU

Monsieur le Professeur JOB

Monsieur le Professeur VILLAROS

Monsieur le Professeur CAYLA

AVORTEMENT TARDIF PAR INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALEE HYPERTONIQUE : TECHNIQUE ET COMPLICATIONS, A PROPOS D'UN CAS DE RUPTURE UTERINE.

I N T R O D U C T I O N

L'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique est la méthode la plus employée, actuellement, dans le monde, pour déclencher une interruption de grossesse du 2ème trimestre. Il s'agit d'une technique extrêmement efficace et dont les complications sont rares, si certaines précautions sont respectées.

La rupture utérine est un accident exceptionnel. Dans un premier temps, nous décrirons l'observation du cas.

Puis, la revue de la littérature permettra de :

- préciser la technique,
- recenser les complications,
- rechercher les possibilités de prévention,
- comparer aux autres méthodes de déclenchement de l'avortement tardif,

en sachant que le problème reste de savoir si l'injection intra-amniotique de solution salée est une méthode d'interruption thérapeutique de grossesse encore justifiée.

Première PARTIE

OBSERVATION DU CAS

Melle M..., 27 ans, primipare, primigeste, au terme de 17 semaines, entre à l'hôpital le 18 Mai 1973, pour subir un avortement thérapeutique dont l'indication est eugénique. Melle M... a une maladie de Lobstein secondaire à une mutation dominante : le risque héréditaire est certain et élevé à 1 sur 2.

Le 19-5-1973, à H - 3 : début de perfusion I.V. de glucosé iso au rythme de 250 cc/heure, pour assurer une bonne diurèse.

à H : Amniocentèse.

Aspiration facile de 50 cc de liquide amniotique clair.

Injection de 200 cc de solution salée hypertonique à 20 %, en vérifiant, par une courte aspiration tous les 10 cc, que l'extrémité de l'aiguille est toujours dans la cavité amniotique.

Cependant, l'injection semble un peu moins aisée que d'habitude, car la pression opposée semble un peu plus forte. A la question : "Est-ce que vous ressentez une brûlure ?", la malade répond en fin d'injection : "Une très petite".

à H + 4 h.30, θ = 37°4, bonne diurèse, début de perfusion de Syntocinon à 16 mU/minute.

Le 20-5-1973, à H + 24 h., θ = 37°2, perfusion de Syntocinon à 33 mU/minute.

à H + 37 h.30, θ = 38°, contractions utérines intenses, dilatation à un doigt.

Le 21-5-1973, à H + 43 h. : expulsion du foetus.

à H + 43 h.15 : anesthésie générale pour délivrance artificielle systématique. Lors de la révision utérine, on constate qu'il existe une désinsertion vaginale totale.

	AGE, PARITE, TERME	OCYTOCIQUES	RUPTURE UTERINE : CIRCONSTANCES	EXPLICATION
GOODLIN (1) 1969	29 ans II pare, II geste 16 semaines	Dose non précisée.	Hémorragie dès la pose de la perfusion d'ocytocine. Le placenta est expulsé avant le foetus. Laparotomie = rupture utérine. Les suites opératoires sont simples.	Aucune n'a pu être donnée.
KERENYI (2) 1973	23 ans II pare, II geste 20 semaines	4 h. après l'instillation 166 mU/mn	Hémorragie du post-partum. Laparotomie = rupture utérine. Les suites opératoires sont simples.	Selon Kerenyi (2), l'utilisation d'ocytociques à fortes doses, 100 à 200 mU/mn, augmente la fréquence des lacérations du col et des ruptures utérines. Après les 1.000 premiers cas, les ocytociques ont été réduits à 50 mU/mn au maximum.
KERENYI (2) 1973	23 ans II pare, III geste 19 semaines	150 mU/mn	Rétention placentaire traitée, mais l'hémorragie persiste. Laparotomie = rupture utérine. Les suites opératoires sont simples.	
HORWITZ (3) 1974	46 ans 12e geste, 11e pare 17 semaines	8 h. après l'instillation, 50 unités/4 h. pendant 12 h., soit 204 mU/mn. Puis arrêt de 12 h., et reprise pendant 12 h. des ocytociques au rythme de 204 mU/mn.	40 h. après l'instillation, syndrome douloureux abdominal et syndrome de choc. Laparotomie = rupture utérine. Les suites opératoires sont simples.	Utilisation de fortes doses d'ocytociques chez une grande multipare.

TABLEAU N° I : LES 4 CAS DE RUPTURE UTERINE DANS LA LITTERATURE.

Laparotomie : médiane sous-ombilicale. Il existe 1/2 litre de sang dans l'abdomen. L'utérus est complètement désinséré du vagin. Le placenta est dans la cavité abdominale.

Hystérectomie d'hémostase avec conservation annexielle. La malade a fait, en début d'intervention, un collapsus important (3/4 h. sans pouls et sans T.A.), qui a nécessité une transfusion de 7 flacons de sang.

En fin d'intervention, T.A. = 8 1/2, pouls = 150.

On note une épistaxis et une hémorragie aux points de suture. L'étude de la coagulation ne montre pas de fibrinolyse, pas de CIVD.

Les suites opératoires sont simples.

LES AUTRES CAS DE RUPTURE UTERINE

(Voir tableau n° I)

D I S C U S S I O N

I)- Melle M... et les 4 autres cas publiés font de la rupture utérine une complication exceptionnelle de l'avortement par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique.

II)- Pour expliquer ce cas de rupture utérine, plusieurs hypothèses.

1- La maladie de Lobstein.

Melle M... a une maladie de Lobstein ou osteogenesis imperfecta, qui se traduit par une porosité et une fragilité des os et une hypoplasie du mésenchyme en général. Mais, en aucun cas, le muscle (et donc le myomètre) n'est intéressé. Donc, il n'apparaît aucun rapport entre cette rupture utérine et la maladie de Lobstein.

2- Les ocytociques.

Pour Kerenyi (2), les ocytociques donnés à fortes

doses augmentent le risque de rupture utérine, complication qu'il rapproche des lacérations cervicales : les 2 cas de rupture utérine décrits (voir tableau n° I) et 75 à 80 % des lacérations sont retrouvées au début de sa série (les 1.000 premiers cas) lorsque les doses d'acytocine étaient de 100 à 200 mU/mn. Il a donc réduit, pour les 4.000 cas suivants de sa série, la stimulation ocytocique à 50 mU/mn au maximum ; et, et, pour les femmes ayant des antécédents d'hystérotomie, de myomectomies, ou pour les grandes multipares, il préconise 5 à 20 mU/mn ou aucune stimulation. Horwitz (3) arrive à la même conclusion : son cas décrit (voir tableau n° I) est celui d'une grande multipare chez laquelle on a employé une forte stimulation ocytocique.

Dans le cas de Melle M., les doses de Syntocinon sont faibles : 16 mU/mn, puis 33 mU/mn, incapables à elles seules d'expliquer la rupture utérine. Et, d'autre part, Melle M. est primipare primigeste.

3- Injection accidentelle dans le myomètre.

L'injection de solution salée hypertonique a semblé moins facile que d'habitude, parce qu'opposée à une pression plus forte. On peut penser qu'il y a eu injection accidentelle dans le myomètre, injection qui aurait alors fragilisé l'utérus. Wentz-King (4) ont étudié les transformations macroscopiques et microscopiques de l'utérus gravide de singe, après injection de solution salée hypertonique dans le myomètre. Ils trouvent, essentiellement, une nécrose massive du myomètre (secondaire à l'infiltration du sel toxique) sans phénomène inflammatoire net.

Le compte rendu anatomo-pathologique de Melle M. : "Rupture utérine sur un utérus de grossesse partiellement nécrosé, siège d'un intense processus inflammatoire aigu diffus".

Il est impossible de savoir si la zone de nécrose de cet utérus est :

- primitive (consécutive à une injection intra-myométriale), donc à l'origine de la rupture,

- ou secondaire, installée sur un utérus progressivement rompu.

4- Inflammation.

On note qu'il existe un processus inflammatoire aigu avec présence de quelques rares germes. Il est impossible de savoir si cette inflammation a joué un rôle dans la rupture utérine.

AU TOTAL : Aucune explication satisfaisante n'a pu être trouvée au cas décrit.

Deuxième PARTIE

AVANT D'ENVISAGER LES AUTRES COMPLICATIONS DE L'AVORTEMENT PAR INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALEE HYPERTONIQUE, NOUS ALLONS, EN CONSULTANT LA LITTERATURE :

- RETRACER L'HISTOIRE DE CETTE METHODE,
- TENTER D'EXPLIQUER SON MODE D'ACTION,
- DECRIRE SA TECHNIQUE.

HISTORIQUE

Aburel (5) décrivait, en 1939, la technique pour la première fois. L'auteur utilisait une solution salée à 33 % pour provoquer l'avortement thérapeutique ou l'expulsion d'un oeuf mort (CIOC (6)).

Ce sont les Japonais qui, à partir de 1946, ont pratiqué cette technique (Wagatsuma (7)). Mais de trop nombreuses complications et une très grande mortalité ont justifié l'abandon de cette méthode, dès 1950. Par la suite, il s'avéra que nombre de ces accidents auraient pu être évités.

Les Scandinaves (8)(9) ont alors repris cette technique et, plus récemment, les Américains ont publié de larges séries (2) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17). De Watteville (18), à Genève, a aussi publié récemment une série de 1.000 cas.

Au cours de ces années, diverses substances injectées par voie intra-amniotique ont été utilisées avec plus ou moins de succès : glucose hypertonique (19)(20), rivanol à 0,1 % (21), urée (22)(23), alcool (24), prostaglandines (25-30).

Actuellement, la solution salée hypertonique, l'urée et les prostaglandines sont les plus utilisées pour déclencher l'avortement du deuxième trimestre.

MODE D'ACTION

Le mécanisme par lequel diverses substances, et en particulier la solution salée hypertonique, provoquent l'avortement a fait l'objet de nombreux travaux et n'est pas encore entièrement élucidé. Il est probable que plusieurs facteurs participent au déclenchement des contractions utérines. Trois organes semblent jouer un rôle primordial : le myomètre, la décidue et le trophoblaste.

1 - Le myomètre.

Kloeck et Jung (31) ont démontré que les prostaglandines, douées de propriétés ocytociques puissantes, sont libérées in vitro quand le myomètre humain est étiré. Gochberg et Reid (32), Pulkkinen et Kivikoski (33) ont montré qu'après injection intra-amniotique de sel hypertonique, le volume de la cavité amniotique augmente de 25 à 30 % en raison du passage du liquide isotonique dans la cavité. L'étirement secondaire du myomètre pourrait donc induire la synthèse des prostaglandines et leur libération.

2 - La décidue.

Gustavii et Green (34) ont trouvé un taux augmenté de prostaglandines PGF2α, dans le liquide amniotique, 24 heures après l'injection de solution salée hypertonique et avant l'apparition des contractions utérines efficaces. Ces auteurs pensent que les cellules déciduales lésées (une nécrose déciduale étendue précède toujours l'apparition des contractions utérines) libèrent les prostaglandines responsables du déclenchement du travail. /En effet, Waltan et coll. (35)(36) ont montré que l'administration d'aspirine et d'indométhacine, inhibiteurs connus de la libération endogène de prostaglandines, peut doubler l'intervalle injection - avortement. Et Shulman et Lewis (37) ont trouvé que la grossesse était prolongée de 9 jours chez 103 patientes qui consommaient de fortes doses d'aspirine pendant la grossesse)_/. La synthèse et

la libération de prostaglandines, ocytociques puissantes, se feraient donc à partir du myomètre étiré et de la décidue lésée, permettant alors le déclenchement du travail.

3 - Le trophoblaste.

Bengtsson et Csapo (38) pensent que la solution salée hypertonique agit aussi en perturbant l'activité endocrinienne trophoblastique. La suppression, alors, du blocage progestéronique entraînerait le déclenchement du travail. Cette théorie a été contestée par plusieurs auteurs: Short-Fuchs (39), Lauersen et coll. (29), de Watteville (18), qui n'ont pas trouvé une corrélation entre la baisse de la progestérone, de l'hormone lactogène placentaire et des oestrogènes urinaires et l'augmentation de l'activité du myomètre.

Au total : la synthèse et la libération de prostaglandines, à partir du myomètre et de la décidue, seraient primordiales au déclenchement du travail utérin. Celui-ci ne deviendrait efficace qu'après la diminution de la sécrétion progestéronique. Les autres facteurs : mort foetale (18), nécrose des membranes, déséquilibres électrolytiques myométriaux et sanguins, ne joueraient très probablement qu'un rôle secondaire.

TECHNIQUE

C'est une méthode simple.

C'est une méthode remarquablement efficace : succès dans plus de 99 % des cas.

Le temps moyen instillation-avortement I-A est de 32 h. à 37,9 h. Il est modifié essentiellement par les ocytociques.

1- C'est une méthode simple.

Aburel (6) : "L'interruption de grossesse est obtenue par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique par voie trans-abdominale". C'est une méthode non chirurgicame, utilisée maintenant par de très nombreux auteurs dans le

monde (7-18). La manoeuvre est bien détaillée par Burritt W. Newton dans The art of abortion (40). Elle se déroule comme suit :

- 3 h. avant l'intervention, on commence une perfusion de glucosé à 5 % pour obtenir une bonne diurèse.

- L'intervention a lieu en salle d'opération, dans l'asepsie.

- La patiente est en décubitus dorsal, sa vessie est vidée.

- L'anesthésie générale, qui masquerait les symptômes de l'hypernatrémie, est contre-indiquée. L'anesthésie locale n'est pas systématique.

- Après désinfection cutanée, on ponctionne sur la ligne médiane, à mi-chemin entre le fond utérin et le bord supérieur de la symphyse pubienne.

- On aspire du liquide amniotique (très peu ou 50 cc) : il doit être citrin. D'autre part, le liquide obtenu doit être testé au labstix : s'il est alcalin avec une réaction + au glucose et à l'albumine, c'est du liquide amniotique et non de l'urine.

- On injecte alors 200 cc de solution salée hypertonique, lentement, en vérifiant tous les 20 cc par une courte aspiration que l'aiguille est bien dans la cavité amniotique. (On y aura mis au préalable une ampoule de bleu de méthylène).

- L'aire de l'instillation est ensuite recouverte d'un pansement stérile.

- La patiente est soigneusement surveillée.

2- C'est une méthode efficace : la patiente expulse dans plus de 99 % des cas ; encore faut-il rassembler certains facteurs.

a)- Le terme.

En raison de la petite taille de l'utérus et du faible volume du liquide amniotique, l'amniocentèse ne devient le plus souvent possible qu'à partir de la 14ème semaine. Mais Ballard (14), Mac Kenzie (22), Kerenyi (2) ... remarquent que, même lorsque l'amniocentèse est faite entre la 14ème et la 15ème

semaine, le déclenchement du travail ne se fait pas. Il est préférable de reconvoquer les patientes lorsqu'elles auront atteint le terme de 16 semaines, la méthode étant alors tout à fait efficace. Notons qu'entre la 12ème semaine (limite de l'interruption de grossesse par aspiration-curetage) et la 16ème semaine, il y a "un trou" thérapeutique.

b)- La quantité de liquide amniotique aspiré n'est pas un facteur déterminant.

Stim (15) a pratiqué deux techniques. La première standard : 200 ml ou autant de liquide amniotique que possible sont aspirés. La deuxième dite simplifiée : aucune aspiration de liquide amniotique. L'efficacité et la sécurité des deux techniques sont comparables.

Pour cet auteur, comme pour BALLARD (14), la quantité de liquide amniotique aspirée n'est pas le facteur critique, c'est-à-dire efficace ; aussi, il n'est pas nécessaire d'en aspirer beaucoup. De plus, le risque d'injection en dehors de la cavité est augmenté lorsqu'on retire du liquide.

c)- La quantité de NaCl injecté est un facteur critique. Aburel (6) proposait d'injecter 100 ml de solution hypertonique à 33 %. Les Japonais ont utilisé 40 à 100 ml de solution hypertonique à 35 % (Wagatsuma (7)). Mais une solution hypertonique à 20 % est aussi efficace et moins dangereuse. Tous les auteurs : Mac Kenzie (12), Ballard (14), Stim (15), Karenyi (2), Shulman (11), l'utilisent en injectant généralement un volume au maximum égal à 200 ml, c'est-à-dire 40 g de NaCl.

- L'injection intra-amniotique de plus de 200 ml de NaCl à 20 %, soit plus de 40 g de NaCl est dangereuse : les reins ne pouvant éliminer que 45 g de NaCl/24 h. en cas d'injection accidentelle intra-vasculaire de la solution salée (18).

- Mais l'injection intra-amniotique de 20 g de NaCl, soit 200 ml de NaCl à 10 % (de Watteville (18)) ou 100 ml de NaCl à 20 % (auteurs danois rapportés par Ballard), augmente le taux d'échec à la méthode (7,7 % d'échec pour de Watteville).

Au total, la provocation de l'avortement se fera par une dose efficace de NaCl à 20 % : supérieure à 100 ml (au

moins 120 ml pour Shulman (11)), inférieure à 200 ml.

d)- Ocytociques et réinstillation.

Aburel (5) proposait, si le travail ne se déclenchait pas, une nouvelle ponction 6 h. après. Actuellement, tous les auteurs (2, 14)(18) emploient, après l'amniocentèse, une perfusion d'ocytocique pour, entre autres, renforcer l'efficacité de la méthode. Le taux d'échec à l'expulsion est alors de 1 % pour Ballard (14) : 3.249 cas et de 1,4 % pour Kerenyi (2) : 5.000 cas. Ensuite, ces rares patientes sont soumises à une deuxième instillation.

Le taux d'échec global correspond au pourcentage d'échec de la réinstillation : 0,4 % pour Kerenyi, 0,2 % pour Ballard, soit un succès de plus de 99 % pour les plus grandes séries (Voir le tableau n° 2).

3- Le temps instillation avortement I-A est de 32 h. à 37,9 h.-

a)- I-A n'est pas modifié par l'âge, le terme, la quantité de liquide amniotique aspiré ni celle de NaCl injecté (Bracken et coll. (41)). Seule la parité interviendrait pour cet auteur (qui a étudié les facteurs intervenant sur I-A), comme pour Mac Kenzie (12), Berck (13), Stim (15), Mann (16), les primipares ayant un temps plus long que celui des multipares, la parité intervenant comme lors de l'accouchement.

b)- I-A est considérablement modifié par les ocytociques. Il est réduit de 32 h. - 37,9 h. à 22,1 h. - 25 h.-

- Caldeyro-Barcia (42) avait montré qu'un utérus gravide de 12 à 20 semaines est sensible à des doses d'ocytocine de 128 mU/mn progressivement croissantes. Sur ces données, Mac Kenzie (12) utilisa 160 mU/mn et Kerenyi (2) 100 à 200 mU/mn pour favoriser le travail et diminuer le temps I-A.

- Mais Ballard (42) a montré qu'une dose de 67 mU/mn est efficace, et Kerenyi (2), après les 1.000 premiers cas de sa série, donne l'ocytocine à une dose maxima de 50 mU/mn avec un succès identique et, nous le verrons, une diminution des complications liées aux fortes doses d'ocytocine.

- Enfin, dans une publication d'Avril 1975, Berger,

	BALLARD (14)	BALLARD (42)		STIM (15)	KERENYI (2)	DE WATTEVILLE (18)
NOMBRE DE CAS	3.249	100	100	612	5.000	1.000
C % de NaCl	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %	10 %
TEMPS INSTILLATION-OCYTOCINE	48 h.	-	1 à 2 h.	-	4 à 6 h.	24 h.
TEMPS INSTILLATION-AVORTEMENT I-A	35,2 h.	37,9 h.	22,1 h.	32,3 h.	22,5 à 25 h.	32 h.
SUCCES	99,8 %	99 %	99 %	97,4 %	99,6 %	92,3 %
MORTALITE	0	0	0	0	0	0,27 %

TABLEAU N° 2

Edelmann, Kerenyi (43) ont montré à nouveau que le temps I-A est indépendant de la dose d'ocytocine (17 mU/mn aussi efficace que 67 mU/mn), mais dépendant du moment d'administration de l'ocytocine : le temps moyen I-A est diminué de façon significative chez les patientes qui ont reçu une perfusion d'ocytocine moins de 8 h. après l'instillation. Ceci rejoint les résultats du tableau n° 2 : le temps I-A est diminué après stimulation ocytocique donnée 1 à 2 h. après l'instillation (Ballard (41)), 4 à 6 h. (Kerenyi (2)), mais il n'est pas diminué lorsque la stimulation est donnée 48 h. après l'instillation (Ballard (14)) ou 24 h. après l'instillation (de Watteville (18)).

Troisième PARTIE

LES COMPLICATIONS

- L'avortement tardif est plus dangereux que celui du premier trimestre : taux de mortalité 7 fois plus grand pour les avortements $\geqslant$ 13 semaines, comparé à celui des avortements $\leqslant$ 12 semaines (Berger et coll. (74)).

- L'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique est une méthode non chirurgicale de l'avortement tardif. Quel est son danger réel ?

- La revue de la littérature va nous permettre de recenser ses complications et d'en étudier leur prévention :

. Hypernatrémie,
. Hémorragie,
. Infection,
. Rétention placentaire,
. Fistules cervico-vaginales,
. Intoxication par l'eau.

- En fait, les complications graves sont rares, et cette méthode reste une des plus sûres.

HYPERNATREMIE

Bien que l'injection intra-amniotique de sel hypertonique peut entraîner une légère augmentation de Na+ généralement, la natrémie reste dans les limites de la normale. Mais plusieurs auteurs : Droegmueller, 1970 (20), Wong, 1972 (44), Sitprija, 1965 (45), Cameron Dayan, 1966 (46), Goodlin, 1968 (47), Kerenyi, 1969 (48), Goldman, 1972 (49), ont publié des

cas d'hypernatrémie massive, complication grave mettant en jeu le pronostic vital.

PHYSIOPATHOGENIE -

Le mécanisme le plus important de l'hypernatrémie est l'injection intra-vasculaire accidentelle.

On peut envisager :

- une fuite par le point d'injection de la cavité amniotique (Kerenyi (48)),
- un trouble de l'excrétion urinaire.

a)- Injection intra-vasculaire accidentelle :

- soit dans un vaisseau du myomètre,
- soit dans l'espace vasculaire maternel placentaire.

Johnson (50) a expérimenté chez le Chien : l'injection I.V. lente de NaCl à 20 % ne provoque pas l'apparition d'une symptomatologie grave. En revanche, l'injection I.V. rapide d'une telle solution entraîne :

- soit une bradycardie avec extrasystoles et HTPulm,
- soit une hypotension avec apnée,
- soit un arrêt cardiaque brutal.

L'arrêt respiratoire et l'arythmie cardiaque peuvent être attribués à l'effet de la solution hypertonique sur les récepteurs localisés au niveau des vaisseaux pulmonaires. Le sel hypertonique provoque des agglutinations des hématies et les micro-embolies qui en résultent expliquent l'apparition de l'HTPulm. Les mêmes signes cliniques, cardio-vasculaires et des troubles de la conscience sont décrits chez la femme après injection intra-vasculaire accidentelle (50).

b)- Fuite dé la solution hypertonique à travers le point de ponction dans la cavité péritonéale où le transfert des électrolytes est très rapide. Kerenyi (48) a rapporté un cas de mort foetale in utero avec hydramnios. 1.400 cc de liquide amniotique ont été aspirés, 700 cc de solution salée à 20 % injectés.

Les signes de l'hypernatrémie commencèrent 4 h. après

l'injection, au moment où la patiente présentait une ascite massive avec une grande concentration de Na+. L'hypernatrémie et la mort qui suivit résultaient probablement d'une fuite de la solution hypertonique à travers le point d'injection de la paroi utérine qui était très amincie par l'hydramnios.

c)- Une altération de la fonction rénale peut théoriquement prédisposer à l'hypernatrémie. On sait qu'une quantité de NaCl $\leqslant$ 40 g (200 ml à 20 %) est rapidement éliminée par voie rénale. Les reins peuvent, en effet, éliminer jusqu'à 45 g de NaCl par 24 h. (18). Une altération de la fonction rénale est, pour tous les auteurs, une contre-indication à l'injection de sel hypertonique.

Au total :

La quantité de sel, si elle est injectée dans la cavité amniotique, n'est pas un facteur majeur à l'apparition de l'hypernatrémie. Par contre, si elle est injectée accidentellement (la technique seule est responsable alors) dans l'espace intravasculaire, c'est le mécanisme essentiel de l'hypernatrémie.

FREQUENCE -

La fréquence de l'hypernatrémie, liée, comme nous venons de le voir, à la technique, a considérablement diminué depuis le début de l'expérience :

Wagatsuma (7) signale des décès maternels dus à l'injection intra-amniotique accidentelle.

Stim (15), Ballard (14) (série de 3.564 cas), Kerenyi (2) (série de 5.000 cas) ne signalent aucune complication grave secondaire à l'hypernatrémie.

La disparition de cette complication, potentiellement toujours présente, est due au fait que cette méthode est actuellement pratiquée par des obstétriciens entraînés, avertis, respectant une technique rigoureuse.

LES SIGNES DE L'HYPERNATREMIE -

La connaissance des symptômes initiaux est essentielle :

leur apparition doit entraîner l'arrêt de l'injection avant que l'hypernatrémie massive produise des complications graves mettant en jeu le pronostic vital.

a)- Les symptômes initiaux.

1- La soif.

C'est le symptôme le plus précoce, commençant 30 à 60 mn après l'injection. Elle est constante chez toutes les patientes et coïncide avec l'augmentation de l'osmolarité sérique (51). Elle est présente même si le taux de Na^+ est normal. Cependant, si la soif survient pendant ou immédiatement après l'injection de solution salée, et surtout si elle est très vive, elle suggère alors la possibilité d'un problème grave.

2- La douleur abdominale à type de brûlure.

Survenant pendant et après l'injection, suggère un passage péritonéal dû :

- soit à une injection péritonéale directe,
- soit à une fuite à travers le point de ponction.

3- Mais surtout : les nausées, sensation de chaleur avec rougeur, les douleurs pelviennes à type de brûlure, les sensations de fourmillements des bouts des doigts suggèrent (s'ils surviennent pendant l'injection) une injection intra-vasculaire accidentelle débutante (44)(46)(47).

Seule une injection lente de la solution hypertonique permet l'apparition des symptômes initiaux. L'arrêt de l'injection entraîne une évolution favorable sans séquelles ; la poursuite de l'injection entraîne l'apparition des complications graves.

b)- Les complications graves.

1- Les troubles cardio-vasculaires : hypotension, bradycardie, apnée, voire arrêt cardiaque (50) et les troubles de la conscience suggèrent une injection intra-vasculaire rapide et massive, comme celle expérimentée par Johnson (50).

2- Les troubles neurologiques varient suivant le degré de l'hypernatrémie ; céphalées, nervosité, vertiges précèdent des troubles plus graves : altération de la conscience à type

de léthargie, somnolence, confusion ou coma profond.

La présence de signes neurologiques est de très mauvais pronostic : 5 cas sur 8 présentant de tels symptômes sont décédés (46)(46)(48)(49)(50).

Le NaCl hypertonique provoque des lésions importantes du SNC. Cameron et Dayan (46) ont constaté la présence d'infarcissements hémorragiques cérébraux étendus chez 2 patientes décédées après injection intra-amniotique de NaCl hypertonique. De Watteville (18) et Goldman (49) ont mis en évidence de larges zones de nécrose cérébrale et une thrombose du sinus longitudinal supérieur.

3- Les signes d'hémolyse intra-vasculaire.

L'hypernatrémie peut enfin provoquer une hémolyse intra-vasculaire qui se traduit par des maux de tête, HTA, des lombalgies, des frissonnements, urine rougeâtre, augmentation de la bilirubine dans le sang. Wong (44) a publié un cas où, après une injection intra-vasculaire accidentelle, le Na^+ était à 152 mEq/l et la patiente présentait des signes évidents d'hémolyse. Berk (13) rapporte la publication d'Anras et Jepsen qui ont trouvé des degrés divers d'hémolyse correspondant à des C % différentes de solution salée dans le plasma. Enfin, Furotan (52) a publié une crise de drépanocytose pendant une telle procédure.

TRAITEMENT DE L'HYPERNATREMIE -

1- C'est essentiellement un traitement préventif, basé sur une technique rigoureuse ; il faut donc :

1)- induire une bonne diurèse.

2)- éviter de ponctionner l'aire placentaire (l'idéal serait de pratiquer un examen ultrasonique préalable ou une amniocentèse sous ultrasons qui permettrait de respecter le placenta), éviter d'injecter la solution hypertonique si le liquide amniotique est sanglant.

3)- injecter lentement la solution salée (10 à 20 mn), pour permettre éventuellement l'apparition des symptômes initiaux.

4)- Interroger et observer la patiente durant l'injection, pour détecter précocement ces symptômes : soif intense, brûlures abdominales, sensations de brûlures du bout des doigts et de goût salé sur la langue, céphalées, nervosité...

5)- Renoncer à l'anesthésie générale qui empêcherait cet interrogatoire.

6)- Enfin, contre-indiquer cette méthode d'interruption de grossesse chez :

. les cardiaques,
. les insuffisants rénaux,
. les maladies hémolytiques (drépanocytose).

L'HEMORRAGIE

DEFINITION -

Perte de sang supérieure ou égale à 500 ml. et hémorragie nécessitant une ou plusieurs transfusions.

FREQUENCE -

La table n° 3 résume la fréquence des hémorragies $\geqslant$500 ml qui varie de 2,3 % à 1,7 % pour les plus récentes études et la fréquence des hémorragies nécessitant une ou plusieurs transfusions qui varie de 0,5 % à 3 %.

PHYSIOPATHOLOGIE -

L'hémorragie survient :

1)- lors de la rétention placentaire, complication dont nous verrons plus loin que la fréquence est augmentée quand l'intervalle I-A est prolongé. Berger, Kerenyi (53) : "La rétention placentaire apparaît directement associée à un risque accru d'hémorragie. Le mécanisme n'a pas été démontré, mais il peut être identique à celui de l'hémorragie du post-partum".

2)- Lors des lacérations cervicales : devant une hémor-

ragie, penser à mettre un spéculum pour examiner le col. On en rapproche les hémorragies des ruptures utérines.

3)- Enfin, lors des coagulopathies de consommation, dont nous allons maintenant étudier le mécanisme.

LES COAGULOPATHIES DE CONSOMMATION

1- INTRODUCTION :

Avant d'aborder le problème des hémorragies par troubles de la coagulation, il faut rappeler l'étude des paramètres de la coagulation après injection intra-amniotique de solution salée hypertonique. Tous les auteurs, Schwartz (54), Stander (55), Talbert (56), Spivak (57), Beller (58), Laros (59), notent après l'instillation :

- ↘ fibrinogène,
- ↘ des plaquettes,
- ↘ facteur V,
- ↘ facteur VIII,
- ↗ des produits de dégradation de la fibrine.

Ces paramètres revenant progressivement à la normale après l'expulsion. Ces perturbations interviennent, semble-t-il, chez toutes les patientes, à des degrés divers, mais ne se manifestent pas cliniquement dans la grande majorité des cas.

Pour Stander (55), la diminution des facteurs consommables de la coagulation résulte d'un syndrome de CIVD. Pour Beller (61), il faut parler d'une coagulopathie de consommation, car il n'y a pas de déposition évidente de la fibrine dans la microcirculation, comme l'indiquent les taux inchangés d'hémoglobine plasmatique.

2- MECANISME.

Trois hypothèses :

	NOMBRE DE CAS	HEMORRAGIE	TRANSFUSION
GOODLIN (10) 1971	394	-	1,5 %
SHULMAN (11) 1971	323	-	3 %
BERK (13) 1971	101	-	3 %
BALLARD (14) 1972	3.564	1,7 %	0,9 %
KERENYI (2) 1973	5.000	2,3 %	0,5 %
DE WATTEVILLE (18) 1974	1.000	-	1,1 %
COHEN, BALLARD (69) 1974	4.919	2 %	1 %

TABLEAU N° 3

A- La mort foetale in utero.

En pathologie obstétricale, on connaît les risques de troubles de la coagulation par CIVD après mort foetale in utero. L'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique entraîne, en 15 mn à 3 h., la mort du foetus par arrêt cardiaque (18). Celle-ci, pour Stander, est un facteur essentiel dans le mécanisme des troubles de la coagulation (55). Larros (59), qui a étudié la coagulation chez 25 patientes, dont 3 avec mort foetale in utero, montre que les troubles sont identiques que le foetus soit mort ou vivant. Mais ceux-ci surviennent tous après l'injection de solution salée qui apparaît être l'initiatrice de la coagulopathie de consommation.

B- La libération de thromboplastine à partir du placenta et du liquide amniotique.

Le liquide amniotique riche en thromboplastine serait responsable des troubles de la coagulation. Pour Talbert (56), l'injection de solution salée hypertonique provoquerait le développement de "fuites" dans le chorio-amnios permettant une perfusion dans la circulation maternelle du liquide amniotique. Mais si la thromboplastine du liquide amniotique est active in vitro (Talbert (56)), in vivo elle est rapidement détruite par divers mécanismes de défense (SRE) ; ceci est étayé par la publication d'Adamsons (60).

La libération de thromboplastine à partir de la désintégration du placenta pourrait aussi induire la coagulopathie de consommation. Mais Beller (61) a provoqué par sonde l'avortement tardif, chez sept patientes : aucun des paramètres de la coagulation n'a changé.

Au total, pour Beller (61) et Talbert (56), la libération de thromboplastine à partir du placenta et du liquide amniotique n'est pas suffisante pour induire la coagulopathie de consommation et ils soulignent l'importance du sel.

C- Le sel.

Il n'y a pas de trouble de la coagulation si l'avortement est provoqué par des moyens mécaniques (Beller (61)),

si l'avortement est provoqué par injection intra-amniotique de glucose hypertonique (Beller, 4 cas (61)), ou de prostaglandines (Badraoui (62), Phillips (63)).

D'autre part, la nécessité du sel pour induire la coagulopathie a été démontrée expérimentalement chez l'animal (Beller (61)). Au total, pour cet auteur, l'action de la thromboplastine libérée à partir du placenta et du liquide amniotique serait potentialisée par le sel, même en faible concentration. Ceci pourrait expliquer les CIVD associées aux toxémies gravidiques.

3- CLINIQUEMENT.

Les troubles de la coagulation potentiels chez toutes les patientes sont asymptomatiques généralement. Cependant, plusieurs auteurs ont publié des cas rares de coagulopathie de consommation avec hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. (Weiss (64), Halbert (65), Brown (66), Beller (58), Spivak (57), Sedaghat (67), Lemkin (68)). Ils sont résumés sur le tableau n° 4.

Chez ces patientes, rien ne permettait de soupçonner cette évolution et rien n'a pu exoliquer le degré sévère de la diminution des facteurs de la coagulation.

4- FREQUENCE.

La fréquence des hémorragies par coagulopathie de consommation est faible :
0,3 % pour Kerenyi (2), 0,1 % pour de Watteville (18),
0,2 % pour Cohen - Ballard (69).

5- LES HEMORRAGIES par coagulopathie de consommation et l'emploi d'ocytocine.

Cohen et Ballard (69) ont étudié, dans une récente publication, 4.919 avortements tardifs par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique. Il y a 10 cas de coagulopathie, soit 0,2 % : 5 cas chez 4.112 patientes (soit 1/823)

	WEISS (64)	HALBERT (65)	BROWN (66)	BELLER (58)	BELLER (58)	SPIVAK (57)	SEDAGHAT (67)	LEMKIN (68)
INTERVALLE INSTILLATION - HEMORRAGIE	-	-	18 h.	16 h. 17	-	2 h.	11 h.	10 h.
TEMPS DE PROTHROMBINE	Prolongé	Prolongé	Prolongé	-	-	-	Prolongé	Prolongé
TCK	"	"	"	-	-	-	-	"
TEMPS DE THROMBINE	"	"	"	-	-	-	Prolongé	-
PLAQUETTES	33.000	61.250	400	70.000	155.000	N1	36.000	70.000
FIBRINOGENE mg %	68	22	57	25	100	10	35	0
PRODUITS DE DEGRADATION FIBRINE	-	++	++	147 mg %	368 mg %	+	+	-
FACTEUR VV	-	-	↘		-	-	↘	-
FACTEUR VIII	-	-	↘	-	-	-	N1	-
FACTEUR X	-	-	N1	-	-	-	-	-
MONOMERES DE LA FIBRINE	-	-	++++	-	-	-	+	+ +
TEMPS DE COAGULATION	-	72 h.	-	Pas coag.	35 mn	Pas coag.	-	-
TRAITEMENT	Héparine	Sang total	-	Fibrinogène Sang total	Fibrinogène	-	Sang total + héparine	Sang total + fibrinogène + héparine

TABLEAU N° 4

ne recevant pas d'ocytocine, 5 cas chez 807 patientes (soit 1/161) recevant une perfusion d'ocytocine.

La perfusion d'ocytocine semble donc augmenter la fréquence des coagulopathies de consommation. Pour expliquer ce résultat, Cohen et Ballard (69) rappellent que la diminution des facteurs de la coagulation (fibrinogène, plaquettes, V, VIII) est maximum 10 à 20 h. après l'instillation ; puis les paramètres reviennent à la normale. La perfusion d'ocytocine, qui réduit le temps I-A de 33,3 h. à 22,5 h., augmente le nombre de femmes qui expulsent tôt pendant la période critique où les facteurs de la coagulation sont les plus bas. Cohen et Ballard préconisent donc de n'employer la stimulation d'ocytocine que 24 h. après l'instillation, pour éviter la possibilité d'hémorragie par coagulopathie de consommation

6- TRAITEMENT.

1)- Préventif :

Respecter les contre-indications : les thrombopénies, les anomalies congénitales de la coagulation, les anomalies des facteurs plasmatiques, les troubles hépatiques sévères.

Et, pour Cohen et Ballard, nous venons de le voir l'emploi d'ocytocine 24 h. après l'instillation, chez les patientes qui n'ont pas encore expulsé.

2)- Curatif :

Evacuation de l'utérus pour enlever la source de la formation de thromboplastine ;

Transfusion de sang frais ;

Fibrinogène ;

L'héparine est discutée suivant les auteurs.

L'INFECTION

DEFINITION -

- L'existence d'un tableau d'endométrite, d'annexite, de pelvipéritonite, voire de septicémie.

- Pour Berger et Kerenyi (43), c'est aussi une fièvre supérieure ou égale à 38°, persistant deux jours ou plus et nécessitant un traitement par les antibiotiques.

FREQUENCE -

- Elle est de 1,9 % pour Steinberg et coll. (70), 2 % pour Berger, Edelman, Kerenyi (43), 1 % pour de Watteville (18).

- On confond parfois fréquence de la fièvre et fréquence des complications infectieuses. Les auteurs américains incluent souvent dans leur pourcentage :

. la fièvre : réaction fébrile $\geqslant 37°8$, sans constatation pathologique à l'examen clinique. C'est un phénomène éphémère et bénin et pas une complication proprement dite.

. l'infection bactérienne hyperthermique.

- Leur pourcentage de complication "fièvre" varie alors de 2,3 % (Kerenyi (2)), à 16,6 % (Stim (15)) et même à 18,5 % (Steinberg et coll. (70)).

PHYSIO-PATHOLOGIE -

1- L'infection s'observe, bien que les opérateurs utilisent un matériel stérile et une asepsie stricte. En fait, les germes sont rarement apportés par les instruments ou la solution salée hypertonique (stérile et apyrogène), mais ils existent déjà dans la cavité vaginale, sur le col et surtout dans l'endocol. Le traumatisme instrumental même aseptique favoriserait l'infection par voie ascendante.

2- Notons que, pour Berger, Edelman, Kerenyi (43), les complications infectieuses sont plus fréquentes lorsque le temps I-A est supérieur à 48 h.- Les ocytociques, qui diminuent le temps I-A, réduisent donc la fréquence de l'infection.

LES GERMES EN CAUSE -

Goodlin et coll. (10) ont pu mettre en évidence, par hémocultures et prélèvements endo-utérins, les germes suivants : staphylocoques, E. coli, diphtéroïdes, streptocoques.

TRAITEMENT -

1- Traitement préventif.

- Exclure de l'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique les femmes présentant une infection générale ou gynécologique et les femmes sous traitement cortisonique.

- Observer une asepsie rigoureuse lors de l'amniocentèse.

2- Traitement antibiotique prophylactique.

- Utilisé par quelques auteurs pour diminuer la fréquence et la gravité de l'infection (de Watteville (18), Mac Kenzie (12)),

- Est à rejeter pour la plupart des auteurs (Steinberg (70), Kerenyi (2), Ballard (14)), car il masque une infection intra-utérine et surtout favorise le développement de germes antibiorésistants.

3- Traitement curatif :

- Evacuation utérine,

- et antibiothérapie énergique et adaptée si possible à l'antibiogramme.

RETENTION PLACENTAIRE

DEFINITION -

Pour Burnett, Wentz, King (51), on ne peut définir correctement cette complication, car il y a une absence de définition uniforme chez tous les auteurs.

FREQUENCE -

De sorte que la fréquence de la rétention placentaire, étant donné l'absence de définition, varie de 7 à 60 % (Burnett (51)). Toutefois, si l'on considère le taux de rétention placentaire une heure après l'expulsion du foetus, la fréquence varie de 27 % à 35 % (Burnett (51)). Elle est de 12,9 % quatre heures après l'expulsion, pour Kerenyi (2).

La rétention du placenta ou d'un fragment du placenta est donc la complication la plus importante de l'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique.

FACTEURS ASSOCIES A LA RETENTION PLACENTAIRE -

1- Berger et Kerenyi (53) ont étudié, chez 4.059 patientes, l'incidence de l'âge, la parité, le terme et le temps I-A sur la rétention placentaire, pendant les quatre premières heures après l'expulsion du foetus. Ils démontrent qu'à chaque heure, la rétention placentaire est plus grande chez :

- les femmes de 25 ans au plus,
- les multipares,
- les patientes ayant un terme $\leqslant$ 16 semaines,
- et enfin les patientes ayant un temps I-A long $\geqslant$ à 24 h.

2- Ceci est en accord avec les précédentes publications: Stim (15) : rétention placentaire augmentée chez les femmes $\geqslant$ 30 ans multipares ; Bracken (41) : rétention placentaire augmentée chez les femmes ayant un temps I-A $\geqslant$ 22 h. ; et Shulman (11) : rétention placentaire augmentée chez les femmes ayant un terme $\leqslant$ 16 semaines.

LES SIGNES CLINIQUES DE LA RETENTION -

La rétention placentaire n'est pas facile à diagnostiquer.

L'examen du placenta ne suffit pas, à ce terme, pour éliminer la rétention.

L'hémorragie est le meilleur symptôme.

L'atonie utérine et des petites lacérations cervicales doivent faire rechercher, pour Kerenyi (2), la rétention.

LES COMPLICATIONS ASSOCIEES A LA RETENTION PLACENTAIRE -

La rétention placentaire augmente les complications associées à l'avortement par instillation salée et surtout les hémorragies (Berger, Kerenyi (53)).

La prolongation de la rétention augmente à chaque heure et de façon significative, pour ces auteurs, la fréquence de l'hémorragie. Elle est de 0,8 % lorsque placenta et foetus sont expulsés en même temps, et de 6,5 % lorsque le placenta est expulsé 4 h. ou plus après le foetus.

Par contre, la fréquence de l'infection est identique, pour ces auteurs, quelle que soit la prolongation de la rétention.

La rétention placentaire apparaît directement associée à un risque accru d'hémorragie. Le mécanisme n'a pas été démontré, mais il pourrait être similaire à celui qui accompagne l'hémorragie secondaire à une rétention placentaire, lors de l'accouchement à terme.

TRAITEMENT -

1- Placenta retenu : cure digitale et évacuation complète du placenta retenu dans le col par une pince à faux germe.

2- Etant donné la fréquence de la rétention placentaire, de Watteville pratique un curetage systématique après l'expulsion foeto-placentaire (18).

3- La majorité des auteurs sont plus expectatifs (en l'absence de complications secondaires), tout en notant qu'après l'avortement du foetus, chaque heure qui s'ajoute diminue le taux d'expulsion spontanée du placenta et augmente le taux des complications. Il faudra donc évacuer la rétention par un curetage. Selon les travaux de Berger et Kerenyi (53), il semble judicieux de traiter la rétention à la fin de la

deuxième heure après l'expulsion du foetus. A cette heure, le total des complications des patientes ayant un curetage ou un curage du placenta est moindre que celui associé à une rétention placentaire se prolongeant plus de deux heures.

FISTULE CERVICO-VAGINALE

DEFINITION -

C'est une déchirure plus ou moins transversale entre l'orifice interne et l'orifice externe du col (dans le mur postérieur, le plus souvent) et laissant l'orifice externe du col intact.

FREQUENCE -

Elle est de 0,1 % pour Kerenyi (2) et de - 0,1 % pour Ballard et Lowenshon (71).

PHYSIO-PATHOLOGIE

. La rupture cervicale et la fistule utéro-vaginale se développent, parce que la dilatation de l'orifice externe du col échoue, en dépit des contractions utérines intenses. Il en résulte une rupture dans le segment postéro-inférieur du col, avec expulsion du foetus à travers le point de rupture dans le cul-de-sac vaginal postérieur.

Ce mécanisme est en rapport avec l'histoire clinique assez uniforme : ce sont des jeunes femmes primipares, ayant un long travail sans réponse nette (Kerenyi, Lowenshon (2,71)).

. Kerenyi en rapproche les ruptures utérines (2), où la rupture dépasse l'orifice interne du col et intéresse aussi le segment inférieur.

. Les ocytociques à fortes doses, qui diminuent le temps I-A, augmentent la fréquence des lacérations cervicales. Kerenyi (2) a observé 75 à 80 % de ces lacérations (plus les deux ruptures utérines) tôt dans sa série de 5.000 cas, quand

les doses d'ocytocine étaient de 100 à 200 mU/mn.

LES SIGNES CLINIQUES DES FISTULES CERVICO-VAGINALES -

- Elles sont difficiles à diagnostiquer, car souvent asymptomatiques. Elles surviennent la plupart du temps chez des jeunes femmes primipares de moins de 21 ans, ayant un long travail.

- Leur diagnostic, pour Lowenshon et Ballard (71), doit être fait par un curetage post-abortum systématique qui permettra de traiter une rétention placentaire et de vérifier l'état du col, car elles sont souvent méconnues.

TRAITEMENT -

1- Traitement préventif :

- Pas de fortes doses d'ocytociques. Kerenyi (2) les a réduites à 50 mU/mn au maximum et conseille, pour les grandes multipares, les femmes ayant des antécédents d'hystérotomie, de multiples myomectomies ou de césarienne, 5 à 20 mU/mn d'ocytocine ou pas de stimulation du tout.

- Lowenshon et Ballard (71), qui ont étudié les fistules cervico-vaginales après avortement tardif, proposent aussi, en traitement préventif, une dilatation mécanique du col par des laminaires ou une sonde à ballonnet de Foley.

Notons cependant un cas publié (Lischke-Gordon (72)) de fistule cervico-vaginale après instillation salée, chez une jeune femme de 17 ans, en dépit de la pose de laminaires.

2- Traitement curatif.

La réparation de la fistule est difficile (Lowenshon, Ballard (71), Goodlin (73)). La rechute est fréquente.

INTOXICATION PAR L'EAU

DEFINITION -

L'intoxication par l'eau se définit par de profondes

modifications dans les compartiments liquidiens et la balance des électrolytes (essentiellement hypervolémie, hyponatrémie) entraînant des troubles du SNC.

Des cas d'intoxication par l'eau ont été décrits après avortement par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique suivie de fortes doses d'ocytociques. C'est une complication que l'on ne doit plus voir, étant donné les très faibles doses d'ocytociques utilisées actuellement par les auteurs.

FREQUENCE -

Très faible ; quelques cas décrits dans la littérature. Goodlin (10) : 3 cas décrits en 1969 ; Mann (16) : un cas décrit en 1973.

PHYSIO-PATHOLOGIE -

- Il semble que cette complication sérieuse ne soit pas directement liée à l'instillation salée, mais plutôt à l'utilisation de fortes doses d'ocytociques et à l'administration excessive de liquides.

Burnett (51) rapporte que, selon Whalley et Pritchard, l'ocytocine a un effet anti-diurétique à partir d'une dose supérieure à 20 mU/mn. A partir de cette dose, il est nécessaire de réduire l'administration liquidienne.

- Il faut noter que les cas décrits (10-16) ont eu 300 à 400 unités / 24 h. d'ocytocine, soit 160 à 215 mU/mn.

- Cependant, pour Goodlin (10), il doit exister d'autres facteurs déterminant l'apparition de cette complication, et il décrit un groupe de 20 patientes qui reçurent 300 à 400 unités d'ocytocine et dont plusieurs eurent 2.000 cc à 3.000 cc de liquide par voie parentérale. Aucune d'elles ne présenta de signes d'intoxication par l'eau.

LES SIGNES CLINIQUES -

Oligurie, céphalées, confusion, troubles de la conscience et crises d'épilepsie.

TRAITEMENT -

1- Préventif :

Réduire les doses d'ocytocique et, si une stimulation s'avère nécessaire, au-delà de 20 mU/mn réduire les liquides.

2- Curatif :

Stopper la stimulation ocytocique,

Et traitement spécifique de la crise d'épilepsie.

MORTALITE MATERNELLE

1- L'avortement du deuxième trimestre est plus dangereux et plus mortel :

Selon Berger, Tietze, Pakter, Selig, Katz (74), qui ont étudié la mortalité maternelle après une interruption de grossesse dans l'Etat de New-York entre Juillet 1970 et Juin 1972, soit 446.052 cas, le risque mortel est 7 fois plus grand quand le terme est $\geqslant$ 13 semaines (en le comparant au risque des avortements faits avant la 12ème semaine).

L'avortement tardif par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique a un risque mortel 7 à 9 fois plus grand que l'avortement fait par aspiration et par curetage (Berger et coll. (74)). Mais celui de l'hystérotomie est 100 fois plus grand (Berger et coll. (74)), comme nous le verrons plus tard.

2- Les complications fatales de l'instillation salée sont, en effet, assez rares :

	Nombre de cas	Décès
Ballard (14), 1972	3.564	0
Kerenyi (2), 1973	5.000	0
De Watteville (18), 1974	1.000	3
Schiffer (17), 1973 ..... Ville de New-York	49.474	10
Berger (74), 1974 ..... Etat de New-York	56.274	11

- soit actuellement, selon les chiffres de Berger et coll. (74), un risque de 19,5 pour 100.000 cas ou un mort pour 5.000 cas ou 0,02 %.

- On est loin des 13 morts pour 6.611 cas (soit 0,2 %), en 1948, au Japon, date vers laquelle fut abandonnée cette méthode. Mais Wagatsuma (7), qui rapporte l'expérience japonaise, reconnaît que de nombreuses morts auraient pu être évitées, et qu'il faut replacer ce chiffre dans le contexte social du Japon après la deuxième guerre mondiale.

3- Les causes de mortalité :

Sur la série de 49.747 cas rapportés par Schiffer (17), on trouve dix cas mortels, dont :

. 4 par septicémie,
. 1 ou 2 par intoxication par l'eau,
. 1 par hypernatrémie,
. 1 par arrêt cardiaque,
. 1 par embolie amniotique,
. 1 par hémorragie.

1)- La septicémie est de loin la cause la plus importante (4 cas). Pour de Watteville aussi (2 septicémies sur les 3 morts), qui pratique désormais un curetage évacuateur systématique après expulsion du foetus, pour éviter la rétention placentaire source d'infection.

2)- L'intoxication par l'eau, mortelle, secondaire à des fortes doses d'ocytocine, est un argument de plus à son utilisation plus modérée et plus réfléchie.

3)- L'hypernatrémie par injection intra-vasculaire accidentelle est une complication rarement fatale : 1 cas sur 49.747.

4- Les antécédents doivent être soigneusement analysés : ainsi, le décès par arrêt cardiaque survient chez une femme présentant une valvulopathie rhumatismale.

Pour résumer :

La diminution de la mortalité (et même la disparition dans certaines séries) s'avère être, pour tous les auteurs, un

résultat obtenu seulement en milieu hospitalier, par des médecins utilisant une technique rigoureuse et sélectionnant correctement les cas.

AU TOTAL : L'INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALEE HYPERTONIQUE, QUI DECLENCHE L'AVORTEMENT DU DEUXIEME TRIMESTRE, EST UNE METHODE SÛRE, DONT LES COMPLICATIONS GRAVES SONT RARES (HYPERNATREMIE, HEMORRAGIE, INFECTION, INTOXICATION PAR L'EAU, MORTALITE, ...), SI CERTAINES PRECAUTIONS ET LES CONTRE-INDICATIONS SONT RESPECTEES. RAPPELONS-LES :

1- LES PRECAUTIONS.

A)- L'hypernatrémie, complication grave, peut être évitée par une technique méticuleuse.

- Ne pas injecter si le liquide retiré est rosé ou sanglant.

- Renoncer à l'anesthésie générale, qui empêcherait l'interrogatoire de la patiente, à la recherche des symptômes initiaux de l'hypernatrémie.

- Injecter la solution salée hypertonique, lentement, pour permettre éventuellement l'apparition de ces symptômes.

- Arrêter immédiatement l'injection à l'apparition d'un de ces symptômes. L'évolution sera favorable, sans séquelle.

B)- L'indication des ocytociques doit être posée en fonction du risque de CIVD, de lacération cervicale et de l'intoxication par l'eau.

Il faut en donner de faibles doses et les administrer 24 h. après l'instillation salée, chez les patientes qui n'ont pas encore expulsé.

C)- L'asepsie doit être rigoureuse ; l'antibiothérapie prophylactique est à déconseiller. Mieux vaut surveiller de près la température et traiter une infection par une antibiothérapie énergique et adaptée.

D)- Le curage ou le curetage d'une rétention placentaire devra être fait 2 h. après l'expulsion du foetus.

E)- Eventuellement, on fera une dilatation mécanique du col, chez les primipares et les moins de 21 ans, pour éviter une fistule cervico-vaginale.

2- LES CONTRE-INDICATIONS.

- Insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale,
- HTA,
- Maladies hémolytiques (drépanocytose),
- Troubles de la coagulation,
- Troubles hépatiques sévères,
- Anémie grave,
- Les femmes présentant une infection générale ou gynécologique,
- Les femmes sous traitement cortisonique,
- Môle hydatiforme (la méthode est inefficace, l'évacuation est facile par aspiration),
- Les cicatrices utérines.

L'AVORTEMENT PAR INJECTION INTRA-AMNIOTIQUE DE SOLUTION SALEE HYPERTONIQUE, DANS LE CADRE DE LA LOI ACTUELLE : CE NE PEUT ÊTRE QU'UN AVORTEMENT THERAPEUTIQUE.

1- Les indications maternelles :

- Plusieurs sont des contre-indications de la méthode : insuffisance cardiaque, HTA, insuffisance rénale.

- Restent les indications psychiatriques, les affections malignes ...

2- Toutes les indications foetales (malformations majeures, maladies héréditaires graves, infections virales ...) peuvent relever de cette méthode.

Quatrième PARTIE

LES AUTRES METHODES D'INTERRUPTION DE LA GROSSESSE DU DEUXIEME TRIMESTRE

- Traitement chirurgical : hystérotomie.
- Autres méthodes non chirurgicales.

I- HYSTEROTOMIE.

. L'idée que tous les cas d'avortement thérapeutique, après la 14ème semaine, devraient être pratiqués par hystérotomie, doit être révisée.

. C'est une méthode qui présente des inconvénients évidents : méthode chirurgicale nécessitant une anesthésie générale, elle laisse un utérus cicatriciel avec le handicap qu'il comporte sous l'angle obstétrical chez les femmes jeunes et nullipares ; elle laisse une cicatrice cutanée et enfin nécessite une longue hospitalisation.

. Mais surtout, cette méthode "a statistiquement la mortalité et la morbidité les plus élevées", selon Tarnesby (75), qui a étudié 10.000 cas d'avortement légal en Angleterre. Ces données sont comparables à celles de Berger et coll. (74) qui ont étudié la mortalité secondaire à l'avortement légal dans l'Etat de New-York, entre Juillet 1970 et Juin 1972, soit 446.025 cas :

281.247 cas par aspiration curetage ; mortalité = 2,8 / 100.000 ;

93.553 cas par curetage ; mortalité = 2,1 / 100.000 ;

56.274 cas par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique ; mortalité = 19,5 / 100.000 ; elle est 7 à 9 fois plus grande qu'au premier trimestre ;

2.950 cas par hystérotomie ; mortalité = 271,2 / 100.000;

elle est alors 100 fois plus élevée qu'au premier trimestre.

Berger et coll. (74) remarquent que le risque excessif de mortalité de l'hystérotomie peut être expliqué partiellement par le fait que les patientes opérées ne pouvaient être soumises à l'instillation salée, en raison d'atteinte cardiaque ou rénale. Cependant, la mortalité par hystérotomie étant 14 fois plus élevée que celle de l'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique, les indications à l'hystérotomie doivent être révisées.

. Les décès maternels sont secondaires au risque opératoire et anesthésique de toute intervention abdomino-pelvienne. Sur les 8 décès des 2.950 cas d'hystérotomie dans l'Etat de New-York :

2 par arrêt cardiaque chez des patientes sans antécédent cardiaque ;

2 par arrêt cardiaque chez des patientes ayant une valvulopathie rhumatismale, une HTA ;

1 par péritonite chez une patiente ayant une atteinte pelvienne inflammatoire chronique ;

1 par embolie pulmonaire chez une patiente ayant des antécédents de thrombophlébite ;

2 par hémorragie.

. Enfin, notons que l'on peut discuter l'hystérotomie, si l'indication d'une ligature de trompes se pose.

II- POUR EVITER LES COMPLICATIONS GRAVES LIEES A L'INJECTION INTRA-VASCULAIRE DE SOLUTION SALEE HYPERTONIQUE, ACCIDENT TOUJOURS PROBABLE, D'AUTRES SOLUTIONS HYPERTONIQUES ONT ETE UTILISEES PAR VOIE INTRA-AMNIOTIQUE.

1- Glucose hypertonique. Proposé par Brosset (19), il a été rapidement abandonné, car il augmente les complications infectieuses graves, notamment les septicémies à Clostridium Welchii.

2- L'urée hypertonique. Employée surtout par les Anglais Greenhalf and Diggory (76), Craft and Musa (77), Smith and Newton (23), Tarnesby (75).

Le temps I-A (34 h. à 14 jours pour Greenhalf - Diggory), plus long que celui de l'instillation salée, peut être réduit par de fortes doses d'ocytocine (Craft - Musa).

L'hypernatrémie est évitée, mais les autres complications de l'instillation salée sont identiques (Weinberg, Shepard (22)).

Contre-indications : insuffisance rénale et hépatique.

III- LRS PROSTAGLANDINES.

1- En 1970, Roth-Brandel et coll. (25) et Karim et coll. (26) publièrent indépendamment, dans le même numéro de Lancet, les résultats des premières provocations de l'avortement par les prostaglandines PGF2α, PGE2 données par perfusion continue I.V.. Mais les effets secondaires (vomissements, diarrhées, fièvre, douleurs abdominales, céphalées...) furent nombreux : les prostaglandines naturelles, rapidement inactivées dans l'organisme, devaient être données à fortes doses par perfusion continue. On découvrit alors les dérivés méthylés des prostaglandines (les analogues) 15 me PGF2α et 15 me PGE2, qui conservent le pouvoir de stimulation du muscle utérin in vivo et in vitro et qui agissent à des posologies 10 à 15 fois plus faibles (Béguin (78)).

Bygdeman et coll. (79) ont publié, en 1972, le premier travail consacré à la provocation de l'avortement par 15 me PGF2α, confirmant ainsi les avantages de ces analogues sur les prostaglandines naturelles.

2- Les prostaglandines méthylées sont administrées actuellement par voie intra-amniotique (plus efficace et moins nocive que la voie I.V. ou extra-amniotique).

. Le taux de succès à la provocation de l'avortement est de plus de 90 % (Wiqvist, cité par Béguin (78), Amy et coll. (27)), un peu inférieur, toutefois, à celui de l'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique. Notons que ce résultat est obtenu sur des petites séries.

. L'intervalle I-A est court avec les prostaglandines

16,5 h. (Amy et coll. (27)) à 18,8 h. (Wiqvist (78)), plus court qu'avec l'instillation salée plus la stimulation ocytocique : 22,1 à 25 h.-

. Les effets secondaires (nausées, vomissements) sont très peu fréquents avec les analogues injectés par voie intra-amniotique (Amy et coll. (27)).

. Les complications : l'hypernatrémie est évitée, mais les complications secondaires à l'avortement par amniocentèse (infection, rétention placentaire, hémorragie) existent et semblent identiques. Quelques remarques toutefois :

- Parmi les hémorragies, celles par coagulopathie de consommation n'existent pas, lors de l'administration de prostaglandines. Les troubles de la coagulation, potentiels chez toutes les patientes après l'instillation salée, ne surviennent pas avec les prostaglandines (Phillips (63), Badraoui (62)). Il y a même augmentation des facteurs de la coagulation (V, VIII, plaquettes, fibrinogène), témoignant d'une inflammation après injection de prostaglandines.

- Les fistules cervico-vaginales, consécutives à l'administration intra-amniotique de prostaglandines, ont une fréquence de 1 %, bien plus importante que lors de l'instillation salée : 0,1 % (Lowensohn, Ballard (71)).

- Des convulsions surviendraient après administration intra-amniotique de prostaglandines chez 1 % des patientes sans antécédent, et chez 30 % des patientes épileptiques, selon Lyneham et coll. (80). Mais ces données sont très controversées ; Thiery et coll. (81) n'ont trouvé aucune crise convulsive ni anomalie à l'EEC dans leur série.

3- Les prostaglandines administrées par voie intra-musculaire.

Dans le même numéro d'American Journal of Obstetrics and Gynecology de Novembre 1974, on trouve deux articles consacrés à l'avortement du deuxième trimestre par injection intra-musculaire de prostaglandines.

. Brenner (82), série de 20 cas :

85 % de succès en moins de 48 h.,

temps I-A = 21 h.

. Bienarz (83), série de 30 cas :

Pas d'échec, seulement 7 % d'avortement incomplet.

Temps I-A = 13 h.

C'est une approche tout à fait révolutionnaire de l'avortement du deuxième trimestre, qui démontre encore l'efficacité (encourageante) des prostaglandines.

Les effets secondaires (vomissements, nausées, diarrhées, frissonnements), acceptables pour les auteurs, sont fréquents.

CONCLUSIONS

I - La rupture utérine est une complication exceptionnelle de l'avortement du deuxième trimestre par injection intra-amniotique de solution salée hypertonique : 4 cas décrits dans la littérature.

II - L'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique, décrite la première fois par Aburel (5), est une méthode remarquablement efficace : 99,6 % de succès pour Karenyi (2) : série de 5.000 cas ; 99,8 % de succès pour Ballard (14) : série de 3.564 cas.

C'est une méthode simple, non chirurgicale, qui nécessite une courte hospitalisation : le temps instillation-avortement I-A est de 32 h. à 37,9 h., réduit par les ocytociques à 22,1 h. à 25 h.

III - La revue de la littérature fait apparaître un certain nombre de complications (hypernatrémie, hémorragie, infection, rétention placentaire, fistule cervico-vaginale et intoxication par l'eau). Elles sont rares si la technique et les contre-indications sont respectées.

IV - La comparaison avec les autres techniques d'interruption de la grossesse du deuxième trimestre montre que :

a)- Les complications sont moins fréquentes qu'avec l'hystérotomie (mortalité 14 fois moins élevée). Ce qui doit faire reconsidérer les indications de cette technique.

b)- Seules les prostaglandines (dont le recul n'est pas suffisant) offrent des perspectives d'avenir encourageantes : efficaces par injection intra-amniotique, efficaces par injection intra-musculaire ; les effets secondaires sont peu

fréquents ; de plus, les complications liées à l'injection accidentelle intra-vasculaire de solution salée et les coagulopathies de consommation n'existent pas. A noter une augmentation de la fréquence des lacérations du col.

V - Dans ces conditions, à ce jour, l'injection intra-amniotique de solution salée hypertonique apparaît utilisable, avec toutes les précautions décrites, si l'on ne dispose pas de prostaglandines.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Président
de l'Université René Descartes,
J. FREZAL

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Cochin - Port-Royal,
F. DELBARRE

Le Président de thèse,
F. LEPAGE

B I B L I O G R A P H I E

(1) GOODLIN - Letter : Intra-amniotic saline.- Obstet. and Gynec., 34 : 897, 1969.

(2) KERENYI, MANDELMAN, SHERMAN - Five thousand consecutive saline inductions.- Am. J. Obst. Gyn. 116 : 593, 1973.

(3) HORWITZ - Uterine rupture following attempted saline abortion with ocytocin in a grand multiparous patient.- Obst., Gynec., 40 : 921, 1974.

(4) WENTZ, KING - Myometrial necrosis after therapeutic abortion.- Obst., Gynec., 40 : 315, 1972.

(5) ABUREL - Le déclenchement du travail par injection intra-amniotique de substances tocogènes.- Rev. Médico-chir. Jassy, 50 : 121, 1939.

(6) CIOC - Le déclenchement du travail par la méthode d'Aburel. Gynéc. et Obst., 47 : 224-225, 1948.

(7) WAGATSUMA - Intra-amniotic injection of saline for therapeutic abortion.- Am. J. Obst. Gyn., 93 : 743, 1965.

(8) BENGTSSON - Therapeutic abortion by means of intra-uterine injections ; techniques, effects, risk and mechanism of effect.- Med., Gynec., Sociol., 3 : 6, 1968.

(9) WAGNER, KARRER, FUCHS - Induction of abortion by intra-ovular instillation of hypertonic saline.- Dan Med. Bull., 9 : 137, 1962.

(10) GOODLIN, Mc LENNAN, CHOYCE and coll.- Therapeutic abortion with hypertonic intra-amniotic saline.- Obst., Gynec., 34 : I, 1969.

(11) SCHULMAN, KAISER, RANDOLPH - Outpatient saline abortion.- Obstet., Gynec., 37 : 521, 1971.

(12) MAC KENZIE, ROUFA, TOVELL - Midtrimester abortion : clinical experience with amniocentesis and hypertonic instillation in 400 patients.- Clin., Obst., Gyn., 14 : 107, 1971.

(13) BERK, ULLMAN, BERGER - Experience and complications with the use of hypertonic intra-amniotic saline solution.- Surg., Gyn., Obst., 133 : 955, 1971.

(14) BALLARD A., BALLARD E.- Four years'experience with midtrimester abortion by amio-infusion.- Am. J. Obst. Gyn., 114 : 575, 1972.

(15) STIM - Saline abortion.- Obst., Gynec., 40 : 247, 1972.

(16) MANN, DUCHIN, NEWMAN, WEISS - Saline instillation with ocytocin administration in midtrimester abortion.- Obst., Gynec., 41 : 748, 1973.

(17) SCHIFFER, PAKTER, CLAHR - Mortality associated with hypertonic saline abortion.- Obst., Gynec., 42 : 759, 1973.

(18) DE WATTEVILLE, BEGUIN, WYSS and coll.- Avortement thérapeutique tardif par injection intra-amniotique d'une solution saline hypertonique.- J. Gynéc., Obst., Biol. Reprod., 3 : 1189, 1974.

(19) BROSSET - The induction of therapeutic abortion by means of a hypertonic glucose solution injected into the amniotic sac.- Acta Obst. Gynec. Scand., 37 : 519, 1958.

(20) DROEGMULLER, GREER - Saline versus glucose as a hypertonic solution for abortion.- Am. J. Obst. Gynec., 108 : 606, 1970.

(21) INGEMANSON - Legal abortion by extra-amniotic instillation of rivanol in combination with rubber catheter insertion

into the uterus after the twelfth week of pregnancy.- Am. J. Obst. Gynec., 115 : 211, 1973.

(22) WEINBERG, SHEPARD - Intra-amniotic urea for induction of midtrimester abortion.- Obst. Gynec., 41 : 451, 1973.

(23) SMITH, NEWTON - A double-blind study of intra-amniotic urea and hypertonic saline for therapeutic abortion.- The J. Obst. Gynec. of Brit. Comm., 80 : 135, 1973.

(24) GOMEL, CARPENTER - Induction of midtrimester abortion with intrauterine alcohol.- Obst., Gynec., 41 : 455, 1973.

(25) ROTH-BRANDEL, BYGDEMAN, WIQVIST, BERGSTROM - Prostaglandins for induction of therapeutic abortion.- Lancet, I : 190, 1970.

(26) KARIM, FILSHIE - Therapeutic abortion using prostaglandin Fe α.- Lancet, I : 157, 1970.

(27) AMY, KARIM, SIVASAMBOO - Intra-amniotic administration of prostaglandin 15 (S) 15 methyl E2 methyl ester for terminaison of pregnancy.- The J. Obst., Gyn. of Brit. Comm., 80 : 1017, 1973.

(28) LAUERSEN, WILSON - Midtrimester abortion induced with a single intra-amniotic instillation of prostaglandin F2 α.- Am. J. Obst. Gyn., 118 : 210, 1974.

(29) LAUERSEN, WILSON, BELING, FUCHS - Comparison of prostaglandin F2 α and hypertonic saline for induction of midtrimester abortion.- Am. J. Obst., Gyn., 120 : 875, 1974.

(30) DILLON, PHILLIPS, RISK and coll.- The efficacy of prostaglandin F2 α in second trimester abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 118 : 688, 1974.

(31) KLOECK, JUNG - In release of prostaglandin from the human myometrium under the influence of shetching.- Am. J. Obst., Gynec., 115 : 1066, 1973.

(32) GOCHBERG, REID - Intra-amniotic injection of hypertonic saline for terminaison of pregnancy.- Obst., Gynec., 27 : 648, 1966.

(33) PULKKINEN, KIVOKOSKI - Changes in uterine volume following the intra-amniotic injection of hypertonic saline.- Acta Obst., Gynec., Scand., 50 : 149, 1971.

(34) GUSTAVII, GREEN - Release of prostaglandin F2 ∝ following injection of hypertonic saline for therapeutic abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 114 : 1099, 1972.

(35) WALTMAN, TRICOMINI, PAVLAV - Midtrimester hypertonic saline induced abortion : effect of indomethacin on induction/ abortion time.- Am. J. Obst., Gynec., 114 : 829, 1972.

(36) WALTMAN, TRICOMINI, PAVLAV - Prostaglandins, 3 : 47, 1973.

(37) LEWIS, SCHULMAN - Influence of acetylsalicic acid an inhibitor of prostaglandin synthesis on the duration of human gestation and labour.- Lancet, 2 : 1159, 1973.

(38) BENGTSSON, CSAPO - Ocytocin response with drawal and reinforcement of defense mechanism of the human uterus at midpregnancy.- Am. J. Obst., Gynec., 83 : 1083, 1962.

(39) SHORT, FUCHS and coll.- Progesterone concentrations in utetine venous blood after intra-amniotic injection of hypertonic saline in midpregnancy.- Am. J. Obst., Gyn., 91 : 132, 1965.

(40) B.W. NEWTON - The art of abortion. 2-induction of labor and other methods.- Post Graduate Med., 50 : 213, Sept. 1971.

(41) BRACKEN, HACHAMOVITCH, GROSMAN - Factors associated with instillation-abortion time during saline instillation abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 114 : 10, 1972.

(42) BALLARD, QUILLIGAN - Midtrimester abortion with intra-

amniotic saline and intravenous ocytocin.- Obst., Gynec., 41 : 447, 1973.

(43) BERGER, EDELMAN, KERENYI - Ocytocin administration, instillation to abortion time and morbidity associated with saline instillation.- Am. J. Obst. Gynec., 121 : 941, 1975.

(44) WONG, PALAV, KIM and coll.- Changes in serum and urinary electrolytes following intra-amniotic injection of hypertonic saline.- N.Y. State of Med., 72 : 564, 1972.

(45) SITPRIJA V., SITPRIJA S., BENYAJATI - Hypernatremia complicating induction of labor.- Obst., Gynec., 26 : 799, 1965.

(46) CAMERON, DAYAN - Association of brain-damage with therapeutic abortion by intra-amniotic fluid replacements. Report of two cases.- Brit. Med. J., I : 1010, 1966.

(47) GOODLIN - Complications of acute hypernatremia.- Lancet, I : 305, 1968.

(48) KERENYI - Hypernatremia following intra-uterine instillation of hypertonic saline solution. Report of a case and discussion.- Obst., Gynec., 33 : 520, 1969.

(49) GOLDMAN, ECKERLING - Intra-cranial dural sinus thrombosis following intra-uterine instillation of hypertonic saline. - Am. J. Obst., Gynec., 122 : 1132, 1972.

(50) JOHNSON, CUSHNER, STEPHENS - Hazards of using hypertonic saline for therapeutic abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 94 : 225, 1966.

(51) BURNETT, WENTZ, KING - Techniques of pregnancy terminaison. Part II. Review : Obst. and Gynec. at Survey, vol. 29, 1973.

(52) FUROTAN, LOWENSTEIN, PEACOCK - Experience with intra-amniotic hypertonic saline injections : Aburel's proce-

dure.- Am. J. Obst., Gynec., 105 : 191, 1969.

(53) BERGER, KERENYI - Analysis of retained placenta associated with saline abortion. Clinical considerations.- Am. J. Obst., Gynec., 120 : 484, 1974.

(54) SCHWARTZ, GRESTON, KLEINER - Defibrination in saline abortion.- Obst., Gynec., 40 : 728, 1972.

(55) STANDER, FLESSA, GLUECK and coll.- Changes in maternal coagulation factors after intra-amniotic injection of hypertonic saline.- Obst., Gynec., 37 : 660, 1971.

(56) TALBERT, ADCOCK, WEISS and coll.- Studies on the pathogenesis of clotting defects during salt-induced abortions.- Am. J. Obst. Gynec., 115 : 656, 1973.

(57) SPIVAK, SPANGLER, BELL - Defibrinogenation after intra-amniotic injection of hypertonic saline.- N. Eng. J. Med., 287 : 321, 1972.

(58) BELLER, ROSENBERG, KOLKER and coll.- Consumptive coagulopathy associated with intra-amniotic infusion of hypertonic salt.- Am. J. Obst., Gynec., 112 : 534, 1972.

(59) LAROS, COLLINS, PENNER and coll.- Coagulation changes in saline induced abortion.- Am. J. Obst. Gynec., 116 : 277, 1973.

(60) ADAMSONS, MUELLER, HEUBACH, MYERS - The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey.- Am. J. Obst., Gynec., 109 : 977, 1971.

(61) BELLER, KOLKER, DOUGLAS - Lack of coagulation defect after terminating second trimester pregnancy by the catheter technique.- Am. J. Obst., Gynec., 115 : 822, 1973.

(62) BADRAOUI, BONNAR, HILLIER, EMBREY - Blood coagulation changes during midtrimester abortion induced by prostaglandin F2α.- Brit. Med. J., 4 : 375, 1973.

(63) PHILLIPS, MOHAJER-SHOJAI, DILLON - Coagulation studies during second trimester abortions induced by PGF2 .- Am. J. Obst., Gynec., 119 : 577, 1974.

(64) WEISS, EASTERLING, ODON and coll.- Defibrination syndrome after intra-amniotic infusion of hypertonic saline.- Am. J. Obst., Gynec., 113 : 868, 1972.

(65) HALBERT and coll.- Consumptive coagulopathy with generalized hemorrhage after saline induced abortion.- Obst., Gynec., 39 : 41, 1972.

(66) BROWN and coll.- Coagulation changes after hypertonic saline infusion for late abortions.- Obst., Gynec., 39 : 538, 1972.

(67) SEDAGHAT, AYROMLOOI - Disseminated intra-vascular coagulation resulting in severe hemorrhage following the intra-amniotic injection of hypertonic saline to induce abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 114 : 841, 1972.

(68) LEMKIN, HERMAN, KATTLOVE - Maternal death due to DIC after saline abortion.- Obst., Gynec., 42 : 233, 1973.

(69) COHEN, BALLARD - Comsumptive coagulopathy associated with intra-amniotic saline instillation and the effect of intravenous ocytocin.- Obst., Gynec., 43 : 300, 1974.

(70) STEINBERG, BERKOWITZ, MERKATZ and coll.- Fever and bacteremia associated with hypertonic saline abortion.- Obst., Gynec., 39 : 673, 1972.

(71) LOWENSHON, BALLARD - Cervico-vaginal fistula : an apparent increased incidence with prostaglandin FEα.- Am. J. Obst. Gynec., 119 : 1057, 1974.

(72) LISCHKE, GORDON - Cervico-vaginal fistula complicating induced midtrimester abortion despite laminaria tent insertion.- Am. J. Obst., Gynec., 120 : 852, 1974.

(73) GOODLIN, NEWELL, O'HARE and coll.- Cervico-fistula, a complication of midtrimester abortion.- Obst., Gynec., 40 : 82, 1972.

(74) BERGER, TIETZE, PAKTER, KATZ - Maternal mortality associated with legal abortion in New-York State : July I, 1970, June 30, 1972.- Obst., Gynec., 43 : 315, 1974.

(75) TARNESBY - L'avortement légal en Angleterre.- La Nouvelle Presse Médicale, 4, n° 19 : 1443, 1975.

(76) GREENHALF, DIGGORY : Induction of therapeutic abortion by intra-amniotic injection of urea.- Brit. Med..J., I : 28, 1971.

(77) CRAFT, MUSA - Induction of midtrimester therapeutic abortion by intra-amniotic urea and intravenous ocytocin. - Lancet, 2 : 1058, 1971.

(78) BEGUIN - Les prostaglandines, ocytociques.- Revue du Praticien, 24 : 673, 1974.

(79) BYGDEMAN, BEGUIN, TOPPOZADA and coll.- Intra-uterine administration of 15 (S) 15 methyl prostaglandin F2α for induction of abortion.- Lancet, I : 1336, 1972.

(80) LYNEHAM, Mc LEOD, SMITH and coll.- Convulsions and électroencephalogram abnormalities after intra-amniotic prostaglandin F2α.- Lancet, 2 : 1003, 1973.

(81) THIERY, AMY, HEMPTIME and coll.- Prostaglandins and convulsions.- Lancet, I : 218, 1974.

(82) BRENNER, DINGFELDER, STANROVSKY and coll.- Intramuscular administration of 15 (S) 15 methyl prostaglandin F2α methyl ester for induction of abortion.- Am. J. Obst., Gynec., 120 : 833, 1974.

(83) BIENARZ, HUNTER, SCOMMEGA and coll.- Efficacy and acceptability of 15 (S) 15 methyl prostaglandin E2 methyl ester for midtrimester pregnancy terminaison.- Am. J. Obst. Gynec., 120 : 840, 1974.